

# Influence of marijuana and ecstasy (MDMA) on cognitive function and driving performance

Citation for published version (APA):

Lamers, C. T. J. (2004). *Influence of marijuana and ecstasy (MDMA) on cognitive function and driving performance*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20040514cl>

## Document status and date:

Published: 01/01/2004

## DOI:

[10.26481/dis.20040514cl](https://doi.org/10.26481/dis.20040514cl)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

Marijuana ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol; THC) and ecstasy ( $\pm$  3,4-methylenedioxymethamphetamine; MDMA) are two of the most commonly used recreational drugs in today's Western world. The use of these drugs has been associated with unsafe driving and cognitive impairment in intoxicated drivers. In abstinent users of marijuana and ecstasy, cognitive decline has been observed in previous studies, especially in heavy users. The aim of the present dissertation is to investigate the effects of marijuana and MDMA on cognitive function and driving performance in recreational users of these drugs. The studies presented in this dissertation have addressed both the acute and long term effects of marijuana and/or MDMA.

*Chapter 1* presents the rationale behind the studies and the general structure of the dissertation. Pharmacological mechanisms and previous findings on behavioural effects of marijuana and MDMA are briefly presented together with previous findings that indicate unsafe driving after marijuana or MDMA intake. Additionally, the investigated domains and the followed approach to address aim of the research are outlined.

*Chapter 2* provides an overview of prior findings regarding acute cognitive and behavioural effects of the mostly used illicit drugs in the Western world. Additionally, behavioural effects of commonly abused prescription drugs (e.g. tranquillizers and medicinal stimulants), as well as psychoactive compounds found in common household or industrial products (e.g. inhalants) are described. Without exception, all illicit drugs have the potential to impair cognitive and behavioural skills that allow a person to engage in normal daily activities, such as driving and working. Interaction with the environment may be compromised by a distorted perception of the world due to mind altering effects of psychoactive drugs. Sedating drugs produce central nervous system (CNS) depressant effects, leading to reduced accuracy and responsivity and overall dysfunction over a wide range of cognitive domains. Psychostimulants on the other hand can induce a state of over-activation in which premature and inaccurate responding may occur. Additionally, drugs may produce mood and attitude changes (overconfidence and aggression) and diminish a person's judgment (poor decision making and risk assessment). Interaction effects between various illicit drugs, as well as concurrent use of alcohol, can produce additive behavioural effects, which are often unpredictable.

*Chapter 3* presents the effects of low doses of marijuana and alcohol, and their combination, on visual search at intersections and on general driving proficiency in a City Driving Test. Sixteen recreational users of alcohol and marijuana were treated

with these substances alone, or combined or placebo in a cross-over design. On separate evenings, subjects received THC 100 µg/kg, alcohol or placebo was administered. Alcohol doses administered were sufficient for achieving blood alcohol concentrations of about 0.05 g/dl. Initial drinking preceded smoking by one hour. The 45 min City Driving Test commenced 15 min after smoking and was conducted over a fixed route within the city limits of Maastricht. An eye movement recording system provided relative frequency measures of appropriate visual search at intersections. General driving quality was rated by a licensed driving instructor. After placebo subjects searched for traffic approaching from side streets on the right in 84% of all cases. Visual search frequency did not change when alcohol or marijuana were administered alone but when those substances were administered concurrently, frequency of visual search dropped to 81%. Performance as rated on the Driving Proficiency Scale did not differ between treatments. It was concluded that the effects of low doses of THC (100 µg/kg) and alcohol (BAC<0.05 g/dl) on driving skills as measured in the present study are minimal when taken alone, but more severe when administered concurrently.

*Chapter 4* presents the influence of a single dose of MDMA 75 mg and alcohol 0.5 g/kg on cognitive function, psychomotor performance and driving related task performance. Twelve healthy recreational MDMA users participated in a double-blind, double-dummy, placebo-controlled three-way cross-over study. MDMA improved psychomotor performance, such as movement speed and tracking performance. Tracking performance improved in a single task, as well as under divided attention. After MDMA, the ability to predict object movement under divided attention was disturbed as compared to placebo. There was no effect of MDMA on visual search, planning or retrieval from semantic memory. It was concluded that some aspects of driving (e.g. tracking) were improved by MDMA, but that the inability to accurately predict object movement suggests impairment of particular performance skills relevant to driving, especially when the driver has to anticipate movements of other traffic, e.g. when approaching an intersection.

*Chapter 5* presents the influence of MDMA on driving ability and the predictive value of MDMA levels in body fluids (blood, urine, saliva and sweat) for driver impairment. For the latter a close association between driving performance and MDMA levels in these markers is necessary. In addition, it was hypothesised that physiological activation and estimates of mood might be used for recognizing the use of MDMA in drivers. Performance on laboratory tasks associated with driving, along with biological and physiological markers of MDMA use were collected in twelve recreational MDMA users. They were treated with a single dose of MDMA 75 mg and placebo according to a double-blind, placebo-controlled, cross-over study design. MDMA increased heart rate, blood pressure, body temperature and cortisol secretion and dilated pupil size as compared to placebo. Task performance (i.e. visuomotor tracking performance and

movement time) and MDMA concentrations assessed in blood, urine, saliva and sweat were moderately but significantly associated. Physiological activation after MDMA use as well as feelings of vigor, friendliness and reduced feelings of fatigue were also significantly associated with changes in MDMA concentrations in most of the 4 body fluids. It is concluded that the detection of MDMA in blood, saliva, sweat and urine can predict changes in mental task performance, physiological variables and mood in MDMA users under the influence of MDMA.

*Chapter 6* outlines the effect use of MDMA and/or marijuana may have on cognitive function, mood and decision making in abstinent recreational users of these drugs. Repeated MDMA use is reported to impair cognition and cause increased feelings of depression and anxiety. However, many relevant studies have failed to control for use of drugs other than MDMA, especially marijuana (THC). To address these confounding effects we compared mental task performance of 11 MDMA/THC users, 15 THC users and 15 non-drug users matched for age and intellect. The hypothesis was tested that reported feelings of depression and anxiety and cognitive impairment, defined as problems with memory, executive function and decision making, are more severe in MDMA/THC users than in THC users and non drug users. Results showed that the MDMA/THC users reported more feelings of depression and anxiety than THC users and non-drug users. Memory function was impaired in both groups of drug users. MDMA/THC users showed slower psychomotor speed and less mental flexibility than non-drug users. THC users exhibited less mental flexibility and performed worse on the decision making task compared to non-drug users but these functions were similar to those in MDMA/THC users.

It was concluded that MDMA use is associated with increased feelings of depression and anxiety. THC users were impaired in some cognitive abilities at least in the same degree than MDMA/THC users, suggesting that some cognitive impairment often attributed to MDMA is most likely at least partly due to concurrent THC use.

*Chapter 7* reports the effect use of MDMA and marijuana may have on driving performance in abstinent users. Repeated use of the popular “party drug” MDMA is associated with neurotoxicity and cognitive impairments, even after periods of abstinence. However it is unclear whether these impairments are due to repeated use of MDMA or concurrent drugs of abuse and how these impairments interfere with key activities of daily life such as automobile driving. The current study assessed the simulated driving performance of 12 MDMA users (MDMA/THC), 15 marijuana (THC) users and 15 non-drug using age-matched controls. Results showed that the THC users’ mean speed reduction in response to passing a car parked on the shoulder of the road was 7 mph less than that of controls. Compared to non-drug using controls the MDMA/THC users were less able to mitigate the effects of an illegal intersection incursion by another vehicle and entered the collision with a higher speed

(42 versus 26 mph). In real life this 16 mph difference would increase the likelihood of injuring parties in both colliding vehicles. Processing speed, divided attention, selective attention, and sustained attention, measured off-road, did not differ between groups, suggesting that the lower speed reduction in the MDMA/THC users was more likely due to executive function impairments (incorrect situation interpretation and awareness) than to reduced processing speed. Compared to non-drug users, MDMA/THC users may be at a greater risk for driver performance errors that lead to crashes. As collision speed did not differ between MDMA/THC users and THC users, a specific role of MDMA as opposed to THC toxicity -in driving performance impairment- remains to be established.

*Chapter 8* evaluates the findings of this dissertation in a broader perspective. After a brief summary of the major findings, some additional factors important for interpreting the acute and long term effects of MDMA and marijuana on cognition, driving performance and mood are described. When results of the present studies is generalized to recreational use of these two drugs, factors like doses used, concurrent drug use duration of acute effects are important to note. Additionally, some medical, ethical and methodological issues are discussed that marijuana and MDMA researchers are confronted with. Marijuana, especially when combined with alcohol, and MDMA potentially impaired cognition and driving performance in intoxicated users. In sum, abstinent recreational users of MDMA and/or marijuana exhibited impaired cognition and decision making and when confronted with a potentially dangerous traffic situation, abstinent users of MDMA/marijuana were more likely to sustain more severe injury than drug naïve controls. It is concluded that use of MDMA and/or marijuana has the potency to interfere with complex performance, especially driving, in both intoxicated and abstinent recreational users of these drugs.

# SAMENVATTING

Marihuana ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol; THC) en ecstasy ( $\pm$  3,4-methylenedioxy-methamphetamine; MDMA) behoren in de moderne Westerse maatschappij tot de meest gebruikte recreatieve drugs. Het gebruik van marihuana and ecstasy wordt vaak in verband gebracht met verminderd cognitief functioneren en onveilig rijgedrag wanneer men onder invloed is van deze drugs (geïntoxiceerd). Ook wanneer gebruikers van marihuana en ecstasy niet onder invloed zijn (abstinent), hebben onderzoekers in het verleden een cognitieve achteruitgang aangetoond, vooral bij frequent gebruik. Dit proefschrift beschrijft verschillende studies naar de effecten van marihuana en ecstasy gebruik op cognitief functioneren en rijvaardigheid. De studies richten zich zowel op de acute effecten als op de lange termijn effecten.

In *hoofdstuk 1* wordt de achterliggende gedachte van de studies gepresenteerd en wordt de algemene structuur van het proefschrift uiteengezet. De farmacologische werkingmechanismen en eerder gevonden effecten van marihuana en ecstasy op gedrag en rijvaardigheid worden kort beschreven. Tevens worden de onderzochte domeinen en de gebruikte methoden behandeld.

*Hoofdstuk 2* geeft een overzicht van resultaten van eerdere studies naar de acute effecten op cognitie en gedrag van de meest gebruikte illegale drugs in de westerse maatschappij. Verder worden gedragseffecten besproken van medicijnen die vaak misbruikt worden voor recreatieve doeleinden en psychoactieve middelen die in huishoudelijke of industriële producten zitten (b.v. lijmen en brandstoffen).

Al deze middelen kunnen in potentie cognitieve-, en gedrags-capaciteiten verminderen die nodig zijn om in het dagelijkse leven te kunnen functioneren, zoals het besturen van een auto of werken. Adequate interactie met de omgeving kan in gevaar komen wanneer de buitenwereld op een vertekende manier wordt waargenomen als gevolg van gebruik van geestverruimende middelen. Kalmerende middelen hebben een sederende werking op het centrale zenuwstelsel waardoor de correctheid van handelen en cognitie afneemt. Stimulerende middelen kunnen daarentegen leiden tot overactivatie wat weer kan resulteren in voorbarige en incorrecte reacties.

Tevens kunnen drugs stemming en attitude veranderen (overmoed en agressie) en het beoordelingsvermogen negatief beïnvloeden (slechte besluitvorming en inschatten van risico's). Het gebruik van meerdere drugs of combinaties van drugs met alcohol tegelijkertijd kunnen additionele en vaak onvoorspelbare gedragseffecten produceren.

*Hoofdstuk 3* beschrijft de effecten van een lage dosering marihuana, al dan niet in combinatie met alcohol, op visueel scannen van verkeer op kruispunten en rijgedrag tijdens een stadsrit. Zestien recreatieve gebruikers van alcohol en marihuana kregen

deze middelen alleen of in combinatie toegediend in een cross-over design. De hoeveelheid alcohol was voldoende om een bloed alcohol concentratie (BAC) te generen van .05 g/dl. Het roken van de marihuana sigaret (met een dosering THC van 100 µg/kg lichaamsgewicht) volgde een uur na alcohol inname. De 45 minuten lange stadsrit startte 15 minuten na het roken en vond plaats op een vastgestelde route binnen de bebouwde kom van Maastricht. Een systeem dat oogbewegingen vastlegt, registreerde de frequentie van het scannen van ander verkeer.

Na placebo werd door de proefpersonen bij 84% van de kruispunten visueel gescand naar verkeer uit zijstraten van rechts. De mate van visueel scannen veranderde niet na alcohol of marihuana inname alleen maar wanneer deze stoffen tegelijkertijd werden toegediend daalde de frequentie naar 81%. De algemene rijvaardigheid, gemeten met behulp van een ANWB rijvaardigheidslijst, bleef gelijk bij de verschillende condities. Geconcludeerd kan worden dat de negatieve effecten op rijvaardigheid minimaal zijn bij enkel toedienen van een lage dosis THC (100 µg/kg) of alcohol (BAC <.05 g/dl), maar toenemen wanneer deze stoffen in combinatie worden gebruikt.

In *hoofdstuk 4* wordt de invloed van ecstasy (met een dosering van 75 mg MDMA) en alcohol (0.5 g/kg lichaamsgewicht) beschreven, op cognitief functioneren, psychomotoriek en functies die gerelateerd zijn aan rijvaardigheid. Twaalf gezonde recreatieve MDMA gebruikers deden mee aan deze studie die was uitgevoerd volgens een dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, 3-weg cross-over design.

MDMA verbeterde psychomotoriek zoals bewegingssnelheid en tracking; tracking verbeterde tijdens een enkele taak, als ook wanneer men de aandacht over tracking en een andere taak moest verdelen. Na MDMA voorspelden de proefpersonen een object beweging tijdens verdeelde aandacht slechter dan in de placebo situatie. MDMA had geen effect op visueel zoeken, planning en informatie ophalen uit semantisch geheugen. Geconcludeerd kan worden dat MDMA bepaalde aspecten van rijvaardigheid verbetert (m.n. tracking). Echter, het niet in staat zijn om adequaat beweging te voorspellen, wijst op een verslechtering van specifieke capaciteiten die relevant zijn voor rijvaardigheid, met name wanneer een chauffeur moet anticiperen op andere verkeersdeelnemers zoals b.v. tijdens het naderen van een kruising.

*Hoofdstuk 5* beschrijft de invloed van ecstasy (MDMA) op rijvaardigheid en de voorspellende waarde van MDMA concentraties in lichaamsvloeistoffen (bloed, urine, speeksel en zweet) voor een verandering in rijgedrag. Voor dit laatste is een hechte associatie nodig tussen rijvaardigheid en MDMA concentraties in lichaamsvloeistof. Tevens werd de hypothese getest dat verhoogde fysiologische activiteit en stemming kunnen worden gebruikt voor het herkennen van MDMA gebruik in chauffeurs. Prestatie op laboratorium testen die gerelateerd zijn aan rijvaardigheid, aangevuld met biologische en fysiologische maatstaven van MDMA intoxicatie werden gemeten in twaalf recreatieve MDMA gebruikers. Zij werden behandeld met een dosis MDMA 75 mg in een studie volgens een dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, cross-over design.

MDMA verhoogde hartslag, bloeddruk, lichaamstemperatuur en cortisol afgifte, en verwijdde de pupilgrootte ten opzichte van placebo. Associaties tussen taak prestatie (tracking en bewegingstijd) en MDMA concentraties gemeten in bloed, urine, speeksel en zweet waren minimaal, maar significant. De meeste associaties tussen verandering in MDMA concentraties in de vier lichaamsvloeistoffen enerzijds en fysiologische activiteit, gevoelens van levenskracht, vriendelijkheid en verminderde moeheid anderzijds waren significant. Geconcludeerd kan worden dat de MDMA concentraties in bloed, speeksel, zweet en urine een voorspellende waarde hebben voor mentale taak prestatie, fysiologie en stemming van MDMA gebruikers wanneer ze onder invloed zijn van MDMA.

*Hoofdstuk 6* behandelt de effecten van het gebruik van ecstasy en/of marihuana op cognitief functioneren, stemming en besluitvorming in gebruikers die niet onder invloed van drugs waren op het moment dat ze getest worden (abstinent). Herhaaldelijk gebruik van MDMA wordt in verband gebracht met verslechtering van cognitieve functies en verhoogde gevoelens van depressie en angst. Echter, veel studies hebben verzuimd te controleren voor het gebruik van andere drugs dan MDMA in hun onderzoekspopulatie, vooral marihuana gebruik. Om deze verstorende factor aan te pakken is mentale taak prestatie vergeleken van 11 MDMA/THC gebruikers, 15 THC gebruikers en 15 drugnaïeve controlepersonen die qua leeftijd en opleiding niet verschilden. De hypothese werd getoetst dat gevoelens van depressie en angst, verslechterd cognitief functioneren (geheugen, executieve functies en besluitvorming) heviger zijn in gebruikers van MDMA/THC dan in THC gebruikers of de drugnaïeve controlegroep.

Onderzoekresultaten lieten zien dat MDMA/THC gebruikers meer gevoelens van depressie en angst rapporteerden dan de THC gebruikers en de drugnaïeve controlepersonen. Het geheugen was verslechterd in beide groepen drug gebruikers. MDMA/THC gebruikers vertoonden tevens een vertraagde psychomotore snelheid en verminderde mentaal flexibiliteit dan de drugnaïeve controlegroep. Verminderde mentale flexibiliteit werd ook gevonden bij gebruikers van THC terwijl deze groep ook meer moeite hadden met het nemen van juiste beslissingen. Er was echter geen significant verschil in deze functies tussen THC en MDMA/THC gebruikers. De conclusie van het onderzoek luidt dat het gebruik van MDMA in verband staat met verhoogde gevoelens van depressie en angst. Bij gebruikers van THC wordt vaak een verslechtering van cognitieve vaardigheden waargenomen die op zijn minste even erg was als die in MDMA/THC gebruikers. Dit suggereert dat verslechtering van cognitieve functies die vaak aan MDMA gebruik wordt toegeschreven in MDMA/THC gebruikers, minstens voor een deel veroorzaakt wordt door hun gebruik van THC.

*Hoofdstuk 7* beschrijft de effecten van het gebruik van ecstasy en marihuana op rijvaardigheid wanneer deze gebruikers niet onder invloed zijn van drugs.



Herhaaldelijk gebruik van de populaire “feestdrug” MDMA wordt vaak in verband gebracht met neurotoxiciteit en cognitieve verslechtering, zelfs na een periode van onthouding. Het is echter niet duidelijk of deze verslechtering veroorzaakt wordt door MDMA of door andere drugs die tevens gebruikt worden en hoe deze verslechtering hoofdactiviteiten in het dagelijkse leven beïnvloeden, zoals het besturen van een auto. In deze studie werd rijvaardigheid tijdens een rijsimulatie vergeleken van 12 MDMA/THC gebruikers, 15 THC gebruikers en 15 drugnaïeve controlepersonen. De resultaten laten zien dat de THC gebruikers minder afremmen ( $\pm 11$  km/u) bij het passeren van een geparkeerde auto. MDMA/THC gebruikers waren minder goed in staat om de gevolgen van een botsing met een auto, die zonder voorrang de kruising opkwam, te voorkomen. MDMA/THC gebruikers reden op het moment van het ongeluk  $42$  mijl/u ( $\pm 67$  km/u), drugnaïeve controlepersonen  $\pm 42$  km/u. In een werkelijke verkeerssituatie zouden deze  $\pm 35$  km/u extra snelheid de kans op letsel verhoogt. Snelheid van informatieverwerking, verdeelde aandacht en volgehouden aandacht die gemeten waren m.b.v. computer taken verschilden niet tussen de verschillende groepen. Dit suggereert dat eerder verschillen in uitvoerende functies (verkeerd inschatten van de verkeerssituatie en bewustzijn) dan een afname van snelheid van informatie verwerking verantwoordelijk is voor de lagere afname in snelheid bij MDMA/THC gebruikers. MDMA/THC gebruikers kunnen een groter risico lopen dan de drugnaïeve controle groep om bestuurdersfouten te maken die kunnen leiden tot een auto-ongeluk. Er was geen significant verschil tussen beide groepen drugsgebruikers in snelheid op het moment van het ongeluk. Daarom kan niet eenduidig geconcludeerd worden dat neurotoxische effecten van MDMA (en niet die van THC) verantwoordelijk zijn voor de gevonden afname in rijvaardigheid.

In *hoofdstuk 8* worden de resultaten van de studies in dit proefschrift in een breder perspectief geplaatst. Na een korte samenvatting van de meest belangrijke resultaten worden enkele factoren besproken die van belang zijn voor de interpretatie van de korte en lange termijn effecten van ecstasy (MDMA) en marihuana (THC) op cognitief functioneren, rijvaardigheid en stemming. Wanneer de resultaten van de huidige studies gegeneraliseerd worden naar de gevolgen voor de recreatieve gebruikers van deze twee drugs, zijn enkele factoren van belang zoals de gebruikte dosering, gelijktijdig gebruik van andere psychoactieve stoffen en de duur van acute effecten. Verder wordt in dit hoofdstuk aandacht besteed aan de rol van premorbide factoren op de gevonden resultaten in abstinente gebruikers en het vraagstuk van irreversibiliteit van deze effecten kort besproken. Tot slot komen enkele medische, ethische en methodologische dilemma's en problemen waar drugsonderzoekers mee te maken krijgen aan de orde.